

大学紹介

講座・施設

入試情報

教育
学生支援

研究
産学官連携

国際交流

社会連携

最新研究の紹介

ナルディライジンはp75^{NTR}の細胞外ドメイン切断を介して心臓交感神経の分布様式を制御する

論文タイトル

Nardilysin controls cardiac sympathetic innervation patterning through regulation of p75 neurotrophin receptor

掲載誌

The FASEB Journal, 2020 (in press)

DOI: [10.1096/fj.202000604R](https://doi.org/10.1096/fj.202000604R)

執筆者

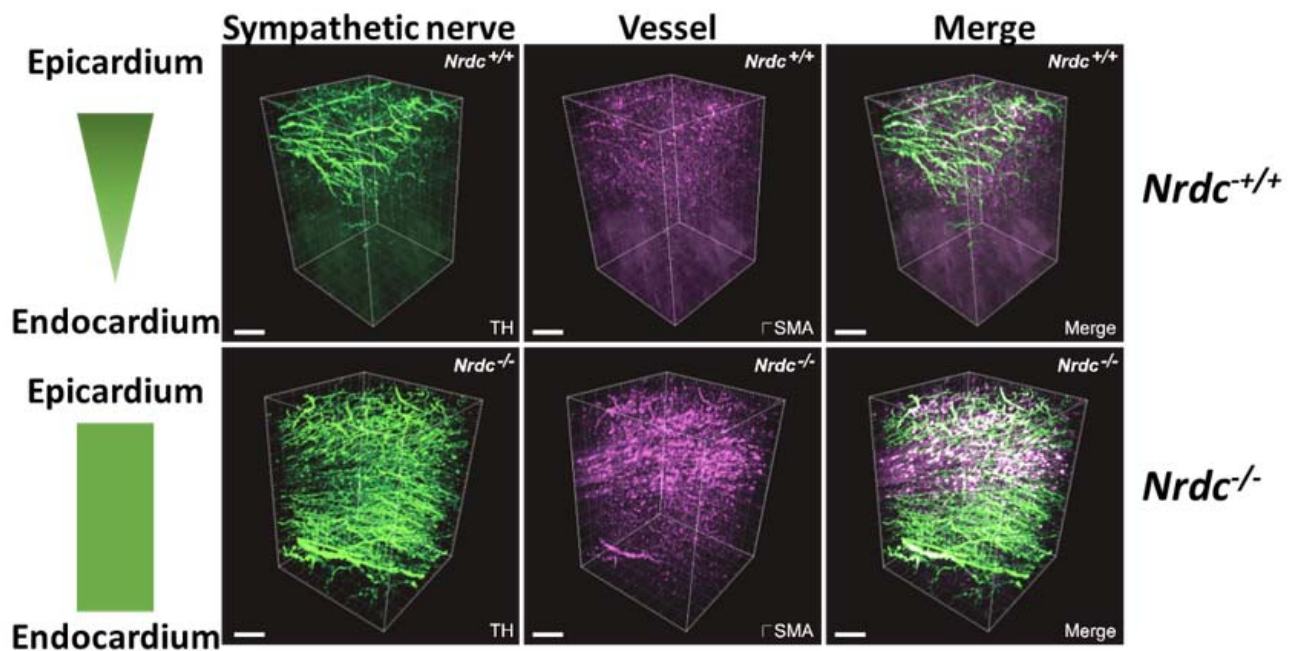
Mikiko Ohno, Kiyoto Nishi, Yoshinori Hiraoka, Shinichiro Niizuma, Shintaro Matsuda, **Hiroataka Iwasaki**, Takeshi Kimura, & ***Eiichiro Nishi**
(太字は本学の関係者)

論文概要

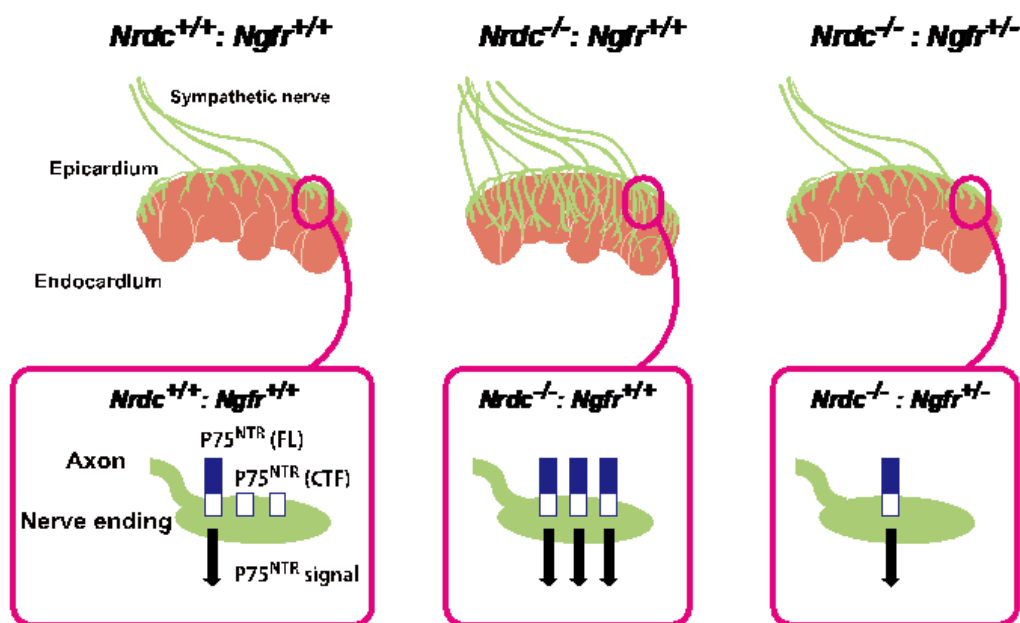
自律神経、なかでも交感神経は冠動脈に沿って走行し、洞房結節などの刺激伝導系や作業心筋に分布して、血圧や心拍数を調節しています。

私たちはこれまでに、ナルディライジン（Nardilysin:NRDC）というタンパク質を欠損するマウス (Nrdc^{-/-}) が、髄鞘形成不全や低体温、インスリン分泌不全などの多彩な表現型を示すことを報告してきましたが、今回同マウスが徐脈や低血圧を呈することを新たに見出しました。

Nrdc^{-/-}は徐脈・低血圧を示すにも関わらず、高カテコラミン血症を示したことから、心臓交感神経の分布を調べたところ、野生型マウスと大きく異なる分布様式を呈しました。すなわち野生型の交感神経が、左心室の心外膜側に多く心内膜側には少ない（図1上側）のに対し、Nrdc^{-/-}では交感神経が心内膜側へと過剰に入り込むことで、その極性が消失していることが分かりました（図1下側）。過去の報告から、神経栄養因子 (NGF) が交感神経分布を正に制御することがわかっていましたが、意外なことにNrdc^{-/-}の心臓ではNGFが低下していました。NGFの受容体 (TrkA, p75^{NTR}) について解析したところ、Nrdc^{-/-}では両受容体発現の増加を認め、p75^{NTR}についてはタンパク質発現のパターンが変化していました。私たちはこれまでに、NRDCが種々の膜タンパク質の細胞外ドメイン切断を増強することを示しています。Nrdc^{-/-}の心臓において、p75^{NTR}の切断型が減少し、全長型が増加していたことから、NRDCがp75^{NTR}の細胞外ドメイン切断を増強することが示唆されました。Nrdc^{-/-}とp75^{NTR}欠損マウスを交配してp75^{NTR}の量を半分に減らす (Nrdc^{-/-}:Ngfr^{+/+}) ことで、交感神経の異常な分布様式が消失したことから、NRDCがp75^{NTR}の細胞外ドメイン切断を介して、心臓交感神経の分布様式を制御することがわかりました (図2)。心筋梗塞の際に生じる心室性不整脈の発生には、心室に分布する交感神経の密度が関与するという知見もあることから、今回の知見はその発生機構などにもつながる研究成果として、FASEB Journalに報告しました。



(図1) *Nrdc*^{-/-}は交感神経分布異常を呈する：野生型マウスの左心室では交感神経の分布が心外膜>心内膜と極性を示し、血管の走行と一致するのにに対し、*Nrdc*^{-/-}ではその極性が消失し血管の走行とも一致しない。(Epicardium; 心外膜側、Endocardium; 心内膜側、Sympathetic nerve; 交感神経、Vessel; 血管、Merge; 二つを重ね合わせた像)



(図2) NRDCは交感神経に発現するp75^{NTR} (Ngfr) の切断を介して心臓への分布を制御する。FL: 全長型、CTF: 切断型

文責

大野 美紀子、西 英一郎 (薬理学講座)